CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES



Volume: 03 Issue: 03 | May-Jun 2022 ISSN: 2660-4159

www. cajmns.centralasianstudies.org/index.php

ИММУННЫЙ СТАТУС У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ, ИНФИЦИРОВАННЫХ КОВИД-19

1. Гайбиева Шахноз Абдуллаевна
2. Кароматова Фазолат Абдикахгоровна

EMAIL: [1] shahnozgaybiyeva@gmail.com
[2] karomatovafazolat@gmail.com

Received 19th Apr 2022,
Accepted 17th May 2022,
Online 11th Jun 2022

[1] *ассистент Бухарского государственного медицинского института*
[2] *ассистент Бухарского государственного медицинского института*

АННОТАЦИЯ: *В данной статье описывается здоровье младенцев, рожденных от матерей, инфицированных Covid-19, влияние заболевания на здоровье матери и ребенка, иммунная система младенцев, рожденных от инфицированных матерей, на основе экспериментов американских и канадских ученых.*

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *Коронавирусная инфекция, дети, изменения, иммунный статус, температура, тела, SARS-CoV-2, патогенетическая иммунотерапия, иммунологическая диагностика, ОИТН.*

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусная инфекция – заболевание, поражающее млекопитающих и птиц, имеющее строгую видовую принадлежность. У человека инфекция протекает как острое заболевание респираторного тракта с полиморфной клинической картиной – от слабовыраженного катара верхних дыхательных путей до тяжелых поражений нижних дыхательных путей с высокой летальностью. До настоящего времени были известны шесть коронавирусов человека (HCoV): 229E, HKU1, NL63, OC43, ассоциированных с ОРВИ, а также «реассортантные» вирусы SARS-CoV и MERS-CoV, вызвавшие вспышки тяжелых респираторных инфекций **[1].**

Новый коронавирус, который появился в конце 2019 года в КНР, является третьим из «реассортантных» вирусов данной группы с начала XXI века. Вирус был идентифицирован в начале января 2020 года, первоначально получив название 2019-nCoV. 11 февраля 2020 года Международный комитет по таксономии вирусов с учетом генетического родства с возбудителем вспышки тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС, SARS) присвоил новому вирусу

наименование SARS-CoV-2 8 (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2) [2]. В настоящее время SARS-CoV-2 отнесен к новым бетакоронавирусам, линии B (подрод Sarbecovirus), которая также включает вирус SARS-CoV, вызвавший ТОРС (тяжелый острый респираторный синдром) в 2002-2003 гг. [3].

Дети восприимчивы к COVID-19 так же, как и взрослые. Но причины более легкого течения инфекции у детей остаются неясными, и существует множество гипотез, которые требуют дальнейших исследований [9]. С учетом высокой доли бессимптомных и легких 9 форм, дети в настоящее время рассматриваются как потенциальные источники инфекции. Вместе с тем, тестирование детского населения в очагах не подтверждает их высокую инфицированность, а основное заражение детей происходит в семейных очагах или медицинских учреждениях (родильных домах) [10,11].

В первом исследовании, проведенном в феврале 2020 года, у девяти беременных женщин с лабораторно подтвержденной пневмонией COVID-19, не обнаружено доказательств внутриутробной инфекции, вызванной вертикальной передачей от матери к ребенку, в связи с чем все случаи считаются приобретенными после рождения [11].

По мере роста заболеваемости увеличилось количество новорожденных от матерей с COVID-19. В настоящее время имеется описание трех случаев постнатальной передачи, у детей, рожденных от беременных женщин с лабораторно подтвержденной COVID-19, протекающей с пневмонией [21].

Все три ребенка были мужского пола, двое рождены в срок. Один ребенок родился на 32 неделе беременности с оценкой по Апгар 3/5 баллов. Родоразрешение во всех случаях было искусственным (кесарево сечение). Клинические симптомы манифестировали в первые 48 часов от рождения, в эти же сроки был лабораторно подтвержден диагноз COVID-19.

Лихорадка и сонливость отмечались у двух доношенных детей. У всех трех рентгенологически была установлена пневмония. У недоношенного ребенка разился острый респираторный дистресс-синдром с дыхательной недостаточностью. С учетом имеющихся сегодня данных критериями для предположительного диагноза неонатальной инфекции COVID-19 могут являться:

- хотя бы один клинический симптом, включая нестабильную температуру тела, низкую активность или плохое питание, или одышку;
- изменения на рентгенограмме грудной клетки, показывающие аномалии, включая односторонние или двусторонние изменения по типу «матового стекла»;

• наличие среди членов семьи или лиц, осуществляющих уход за больным людей с подтвержденной инфекцией COVID-19 или

• тесный контакт с людьми, с подтвержденной инфекцией COVID-19, или пациентами с тяжелой пневмонией [22].

Как показывают проведённые исследования, клинические проявления при поражении нижних дыхательных путей у детей не выражены и неспецифичны. Ни в одном исследовании не описано аускультативных изменений, в связи с чем признаками воспалительного легочного процесса могут служить сочетание кашля, лихорадки, одышки и снижение сатурации кислородом. Присутствие всех четырех симптомов дает основание предполагать тяжелое течение COVID-19 и служит показанием к экстренной КТ грудной клетки. При этом изменения на КТ могут отмечаться у детей с легкими и бессимптомными формами, но эти же изменения могут не визуализироваться при обзорной рентгенографии, в связи с чем КТ грудной клетки является более предпочтительным методом при проведении визуализации.

Сравнительная характеристика изменений на КТ грудной клетки у взрослых [18] и детей с COVID-19 (n=171) [16]

Изменения	**Взрослые (n =1099)**	**Дети (n=171)**
Изменения на КТ грудной клетки	86,2%	64,9%
Симптом «матового стекла»	56,4%	32,7%
Локальные консолидаты	41,9%	18,7%
Двусторонние консолидаты	51,8%	12,3%
Интерстициальные изменения	14,7%	1,2%

Подозрение на COVID-19 у детей основывается на сочетании клиническоэпидемиологических данных с последующим лабораторных подтверждением диагноза в референс-лаборатории. Требования к диагностике одинаковые у детей и взрослых. Ключевой лабораторией в РФ является ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, на базе которого действует Референс-центр по мониторингу за коронавирусными инфекционными болезнями [49].

Данный центр является одной из 16 опорных лабораторий ВОЗ (одной из пяти в Европейском регионе ВОЗ), обеспечивающих подтверждающее тестирование на SARS-CoV-2 [50].

Иммуносупрессивный эффект проявляется при многих вирусных инфекциях, особенно при развитии тяжелых клинических форм. Подавление иммунитета часто приводит к хронизации инфекционного процесса, развитию тяжелых осложнений вирусных инфекций. Регистрируют развитие иммунодефицита, подавление специфического и неспецифического клеточного и гуморального иммунитета: снижение функциональной активности ЕК, макрофагов, уровня взаимодействия иммунокомпетентных клеток, нарушение антителообразования и др. Выявляют также интерферонодефицит: снижение способности лейкоцитов, фибробластов и иммунных лимфоцитов вырабатывать, соответственно, альфа-, бета- и гамма-интерфероны. Нарушение иммунитета носит не только общий системный характер, но и местный характер: снижение мукозального иммунитета (иммунитета слизистых), интерферонообразования в очагах вирусного поражения. Иммунодепрессивный эффект вирусных инфекций обусловлен аффинностью (тропизмом) многих вирусов к клеткам моноцитарно-макрофагальной системы (ММС), Т-хелперам, полиморфноядерным нейтрофилам и другим иммуноцитам При многих вирусных инфекциях развиваются транзиторные нарушения иммунитета. Учитывая вышеизложенное, алгоритм диагностической и лечебной деятельности врача в отношении больных вирусными инфекциями должен включать следующие этапы:

1) иммунологическая диагностика: выявление нарушений иммунитета путем исследования показателей общего и специфического противовирусного иммунитета, особенно при тяжелом, прогредиентном, торпидном течении вирусных ин- 11 фекций. Следует отметить, что определение показателей иммунного статуса при рецидивирующих вирусных инфекциях более информативно на стадии обострения персистентных инфекций;

2) патогенетическая иммунотерапия с помощью иммуномодуляторов, адекватно выявленным нарушениям иммунитета с целью их коррекции;

3) повторное иммунологическое тестировании после проведенной иммунотерапии для определения ее эффективности и достижения полной иммунореабилитации больных. Таким образом, в качестве критериев эффективной терапии больных помимо клинических, вирусологических (исчезновение маркеров репликации вируса), следует использовать также иммунологический критерий (нормализация, оптимизация показателей иммунного статуса), указывающий на наиболее надежную стабильную ремиссию.

В условиях нынешней пандемии коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19) беременные женщины задались вопросом, подвергаются ли они и/или их дети повышенному риску из-за прямых или косвенных последствий заражения коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2. (SARS-CoV-2).

Новое исследование, недавно опубликованное в виде препринта на сервере medRxiv*, свидетельствует о том, что дети, рожденные от матерей, которые были инфицированы за два или более месяцев до родов, защищены материнскими антителами, помимо того, что они вызывают сильный иммунный ответ на случай, если они заразятся инфекцией во время беременности. перинатальный период.

Передача пассивного иммунитета плоду через плаценту зависит от выработки высоких уровней эффективных нейтрализующих антител у матери и их персистенции у плода в течение длительного периода времени. Настоящее исследование было направлено на изучение этого явления при инфицировании SARS-CoV-2 во время беременности, чтобы помочь сформировать рекомендации по вакцинации будущих матерей и младенцев против COVID-19.

Многие ранние исследователи показали, что материнские антитела к COVID-19 передавались через плаценту, но большинство этих инфекций возникало на более поздних сроках беременности. Остается вопрос, на каком сроке беременности иммунная система реагирует наиболее сильно и когда наиболее эффективно происходит трансплацентарный перенос антител? Если ребенок заразится, какой иммунный ответ возникнет? И как долго антитела, активные или пассивные, сохраняются у ребенка после рождения? Для того, чтобы найти ответы на эти вопросы, были проведены эксперименты и исследования, проведенные экспертами правительства США. По экспериментам, в исследование были включены 145 матерей, преимущественно латиноамериканского происхождения, инфицированных SARS-CoV-2, и 147 детей. Из общего числа около 60% (86) имели симптомы, у большинства (78) проявлялись только легкие или умеренные симптомы.

Было показано, что из 147 детей 16% (23) были госпитализированы в отделение интенсивной терапии новорожденных (ОИТН). Все они были протестированы на наличие вируса с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР) через 24 часа после рождения. Это дало один положительный результат у недоношенного ребенка, родившегося на 31 неделе.

Серологические тесты были проведены при родах у 129 матерей и в 144 образцах пуповинной крови. Их повторяли через <14 дней, 14-59 дней, 60-180 дней и >180 дней после первого положительного теста ОТ-ПЦР.

Результаты показывают высокую корреляцию между материнскими антителами и пассивно приобретенными антителами плода. В то время как 65% матерей были серопозитивными при родах, пуповинная кровь показала уровень положительности антител к иммуноглобулину G (IgG) 58% в этот момент времени.

При тестировании парных образцов от 125 пар мать-ребенок наблюдалось 90% паритета (60 серопозитивных младенцев от 77 серопозитивных матерей). Из оставшихся восьми семеро родились в течение 45 дней после первого положительного теста ОТ ПЦР у матери, а последний — через 254 дня после первого положительного теста.

Было 48 серонегативных матерей, и 94% (45) их детей имели тот же результат. У трех младенцев в пуповинной крови, как и у их матерей, во время родов были обнаружены IgM. Два из них показали последующие отрицательные результаты как для IgG, так и для IgM, третий был потерян для последующего наблюдения. У всех троих были отрицательные результаты ОТ-ПЦР.

Таким образом, парные выборки показали высокую степень корреляции. Медиана коэффициента трансплацентарного переноса IgG составляла 1. Однако он варьировался от более высоких уровней у матерей с тяжелой или критической формой COVID-19 до низких уровней у матерей с бессимптомной инфекцией или инфекцией легкой и средней степени тяжести.

При тестировании 54 пар с матерями с клиническими симптомами коэффициент передачи составил 0,6 при сроке менее 60 дней, 1,2 при сроке 180 дней и 0,9 при сроке >180 дней. Таким образом, уровни антител в пуповинной крови были самыми высокими по сравнению с кровью плода между 60 и 180 днями.

Когда сравнивали триместр, в котором произошло инфицирование матери, коэффициент переноса показал одинаковую тенденцию для инфекций в первом, втором и третьем триместре. Не было никакой разницы в коэффициенте переноса на любом гестационном сроке, хотя это трудно сказать, учитывая, что 95% детей при рождении были 34 недели или более.

В возрасте 1–4, 5–12 и 13–28 недель 8%, 12% и 38% детей соответственно были отрицательными по IgG, при этом снижение происходило быстрее у тех, у кого изначально был низкий уровень антител. Более поздняя сероконверсия была связана с повышением уровня антител до 66, 150 и 123 RFU (относительных единиц флуоресценции) соответственно. Только у двух детей уровень IgG в пуповинной крови превышал 500 RFU, и у обоих все еще были антитела в возрасте 27 недель.

Младенцы, рожденные менее чем через 14 дней после того, как у матери впервые был получен положительный результат ОТ-ПЦР, но которые были серонегативными при рождении, продолжали

наблюдаться. Через 2-4 недели после рождения двое были серопозитивными — один недоношенный ребенок, упомянутый выше, и другой доношенный ребенок. Оба родились от бессимптомных матерей, которые дали положительный результат при скрининге при родах, но были серонегативными, что указывает на то, что они находились в острой стадии.

У недоношенного ребенка был положительный меконий (по ПЦР), как и в крови матери. Ребенок находился в отделении интенсивной терапии в течение 17 дней, но затем был выписан домой после безболезненного пребывания. В то время как пуповинная кровь была отрицательной с помощью ПЦР, а серийные образцы оставались отрицательными на 2, 4 и 8 дни, сероконверсия произошла на 16 день с высокими титрами IgM и IgG (1548 и 335 RFU).

Через восемь недель значения IgM и IgG составляли 134 и 1900 RFU соответственно. Однако при выписке мазки из носоглотки оставались положительными. У доношенного ребенка был отрицательный мазок из носа через 24 часа, и его повторно не тестировали. Через две недели измеряли IgM 225 RFU и IgG 80 RFU. В восемь недель, как и у недоношенного ребенка, IgM снизился (до неопределяемого уровня), в то время как IgG увеличился до 1800 RFU. Этот ребенок наблюдался в 24 недели, когда уровень IgG снизился до 650 RFU.

Полученные данные показывают, что хотя 7% будущих матерей были инфицированы SARS-CoV-2 при родах, у большинства из них инфекция была легкой или бессимптомной. Большинство из них были серопозитивными во время родов, с высокой корреляцией между IgG в пуповинной крови и материнской крови. Когда мать была инфицирована за 60 и более дней до родов, у ребенка наблюдалась высокая концентрация пассивно приобретенных антител в крови, пропорциональная уровню материнского IgG. Самое низкое соотношение составило 60% от такового в крови матери, а самые высокие уровни IgG наблюдались на 60-90 день от первого положительного материнского теста - на 20% выше, чем у матери.

У двух бессимптомных, но перинатально инфицированных младенцев были обнаружены признаки сильного ответа антител, сравнимого с таковым у взрослых с тяжелой формой COVID-19. В то время как заражение во время родов остается редким событием, как показывает это исследование, оно кажется наиболее вероятным, когда мать заражается незадолго до родов. Это может свидетельствовать о том, что таких матерей следует изолировать от младенца на пару недель, а также провести скрининг новорожденного на антитела.

Эти результаты показывают, что, хотя перенос антител происходит на всех сроках беременности, он наиболее эффективен в течение двух или более месяцев после заражения. Это

должно способствовать выбору оптимальных сроков вакцинации беременных, чтобы максимально повысить иммунитет у новорожденного.

Согласно последним данным, иммунная система плода изменяется в результате инфицирования матери Covid-19 во время беременности.

Исследователи из Королевского колледжа Лондона изучили последствия воздействия SARS-CoV-2 на разных стадиях беременности. Было показано, что материнская инфекция Covid-19 влияет на развивающуюся иммунную систему плода без заражения ребенка вирусом. Результаты были опубликованы в журнале Nature Immunology.

Исследователи также обнаружили, что инфицированные матери передают пассивный иммунитет своим нерожденным детям. Антитела против инфекции Covid-19 проходили через плаценту, и это было особенно заметно, когда мать была инфицирована на ранних сроках беременности.

Образцы крови, которые включали периферическую кровь матери и пуповинную кровь новорожденных, были собраны у 30 матерей и младенцев во время родов, которые посещали родильное отделение Фонда ГСЗ Гая и Сент-Томаса (GSTT) в период с мая 2020 года по март 2021 года.

В 16 из этих образцов мать дала положительный результат на Covid-19 за 14 дней до или во время родов. Остальные 14 образцов были взяты у матерей и младенцев, у которых ранее во время беременности был положительный результат теста на Covid-19. Были исследованы дополнительные 15 образцов пуповинной крови новорожденных, родившихся до пандемии Covid-19 (до января 2020 г.), и сравнивался иммунный статус образцов.

Исследователи обнаружили, что у детей, рожденных от матерей с очень недавней или продолжающейся инфекцией Covid-19 на момент рождения, были повышены уровни циркулирующих медиаторов, соединений, высвобождаемых в кровь во время инфекции. У этих детей в крови также наблюдались более высокие уровни клеток, участвующих в быстрой реакции на инфекцию, таких как регуляторные Т-клетки и естественные клетки-киллеры.

Доктор Дина Гиббонс, старший преподаватель иммунологии в Королевском колледже и соавтор статьи, сказала: «Эти данные подчеркивают, что на иммунную систему новорожденных может влиять материнское состояние даже при отсутствии прямого заражения ребенка». Способность иммунных клеток производить медиаторы была повышена у всех детей, даже если мать была инфицирована Covid-19 на ранних сроках беременности. Исследователи намерены

выяснить, позволяют ли иммунные изменения новорожденному лучше реагировать на последующие инфекции после рождения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ И ЭЛЕКТРОННЫЕ РЕСУРСЫ

1. Corman, V. M., Muth, D., Niemeyer, D. & Drosten, C. Adv. Virus Res. 100, 163–188 (2018).
2. Технические руководящие указания ВОЗ. Наименование заболевания, вызванного коронавирусом (COVID-19), и вирусного возбудителя. https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it
3. Wenjie Tan at al. Notes from the Field: A Novel Coronavirus Genome Identified in a Cluster of Pneumonia Cases — Wuhan, China 2019−2020. China CDC Weekly , 2020, 2(4): 61-62: http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/a3907201-f64f-4154-a19e-4253b453d10c
4. G. Kampf, D. Todt, S. Pfaender, E. Steinmann. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. Journal of Hospital Infection 104 (2020) 246e251. https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022
5. Sean Wei Xiang Ong, et al. // Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. // JAMA. 2020; DOI: 10.1001/jama.2020.3227
6. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, at al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. N Engl J Med. 2020;382(10):970. Epub 2020 Jan 30.
7. Kelvin Kai-Wang To, Owen Tak-Yin Tsang, Wai-Shing Leung, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. The Lancet. Published: March 23, 2020 DOI: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1
8. Xu, Y., Li, X., Zhu, B. et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. Nat Med (2020). https://doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4
9. P. Brodin. Why is COVID-19 so mild in children? Acta Paediatrica. Published 25 March 2020 https://doi.org/10.1111/apa.15271

10.Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), 16-24 February 2020: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf

11. ЮНИСЕФ. Как говорить с ребенком о коронавирусе 2019 (COVID-19). 8 советов, которые помогут успокоить и защитить детей: https://www.unicef.org/eca/ru/Новостные-заметки/как-говорить-с-ребенкомо-коронавирусе-2019-covid-19

12. Poon, LC, Yang H, Lee JC, et al. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020.doi: 10.1002/uog.22013.

13. https://www.nursinginpractice.com/

14.https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/prevention-risks/pregnancy-childbirth-newborn.html

15. https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2785791